



**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung**

**Aktenzeichen:** 102 11 040.9

**Anmeldetag:** 13. März 2002

**Anmelder/Inhaber:** Novartis AG, Basel/CH

**Bezeichnung:** Mikropartikel aus einer Matrix und Verfahren zu deren Herstellung

**IPC:** A 61 K 9/16

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 1. März 2003  
Deutsches Patent- und Markenamt  
Der Präsident  
Im Auftrag

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Wehner

Zusammensetzung

Die vorliegende Erfindung betrifft Mikropartikel aus (a) einer Matrix mit einer Mischung aus (a1) wenigstens einem hydrophoben, biologisch abbaubaren Polymer und (a2) gegebenenfalls wenigstens einem wasserlöslichen Polymer, (b) einem in der Matrix verteilten pharmazeutischen Wirkstoffs, und (c) zusätzlich wenigstens einer in der Matrix verteilten, wasserunlöslichen und oberflächenaktiven Substanz aus der Gruppe der Lecithine und Phospholipide; und Verfahren zu deren Herstellung.

Aus der US-A-5 869 103 sind Mikropartikel mit einer Matrix aus einer Mischung aus einem biologisch abbaubaren Polymer und einem wasserlöslichen Polymer bekannt, in die ein pharmazeutischer Wirkstoff, bevorzugt Peptide, Polypeptide oder Proteine, eingearbeitet sind. Es wird erwähnt, dass man eine unerwünschte anfängliche hohe Wirkstoffabgabe besonders bei oberflächenaktiven Proteinen unterdrücken kann, wenn man bei der Herstellung der Partikel der organischen Phase einer Wirkstoffemulsion oder -suspension einen Stabilisator zugibt, zum Beispiel Tenside wie Sorbitanmonostearat oder Glycerylmonostearat. Solche Tenside werden bei einer Wirkstoffabgabe im Kontakt mit einem physiologisches Medium besonders schnell ausgewaschen, so dass sich die Zusammensetzung der Matrix verändert. Eine Wirkstoffabgabe über einen längeren Zeitraum ist daher nur in Einzelfällen zu beobachten. Nachteilig beim vorgeschlagenen Herstellverfahren ist auch die unvollständige Einkapsulierung oberflächenaktiver Wirkstoffe, da die Adsorption dieser Wirkstoffe an der Polymermatix durch den Zusatz der Tenside praktisch nicht vermindert wird.

J. L. Cleland beschreiben in Pharmaceutical Research, Vol.14, No. 4, Seiten 420 bis 425 (1997) die Einkapsulierung eines rekombinanten menschlichen Wachstumshormons mit einem biologisch abbaubaren Polymer, zum Beispiel einem Copolykondensat aus Milchsäure und Glykolsäure. Bei diesem System kann die anfängliche hohe Wirkstoffabgabe nur reduziert werden und die mögliche Denaturierung des Hormons wird durch Zugabe von Trehalose oder Mannitol vermieden.

H. K. Tim et al. beschreiben in Biotechnology and Bioengineering , Vol. 65, No. 6, Seiten 659 bis 667 (1999), dass die Einkapsulierung des rekombinanten menschlichen

Wachstumshormons in einem Copolykondensat aus Milchsäure und Glykolsäure zu Systemen führt, die eine hohe anfängliche Abgabe des Hormons von bis zu über 50% aufweisen und danach keinen Wirkstoff mehr abgeben. M. Morlock et al. [European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 43 (1997), Seiten 29-36] sowie B. Bittner et al. [European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 45 (1998), Seiten 295-305] beschreiben ein ähnliches Verhalten, wenn man rekombinantes menschliches Erythropoietin in einem Copolykondensat aus Milchsäure und Glykolsäure enkapsuliert.

Das Problem der möglichst vollständigen Enkapsulierung von pharmazeutischen Wirkstoffen, insbesondere von oberflächenaktiven Peptiden, Polypeptiden und Proteinen mit biologisch abbaubaren Polymeren zur Erzielung einer konstanten Wirkstoffabgabe über einen längeren Zeitraum ohne Aktivitätsverlust bei der Herstellung und während einer Lagerung und Verabreichung ist noch nicht zufriedenstellend gelöst.

Es wurde nun überraschend gefunden, dass man bei der Enkapsulierung von pharmazeutischen Wirkstoffen, besonders Peptiden, Polypeptiden und Proteinen, mit biologisch abbaubaren Polymeren eine Konzentration des Wirkstoffs im Bereich der Oberfläche von Mikropartikeln vermieden, eine kontinuierliche Freisetzung des Wirkstoffs durch eine Verminderung der Adsorption an der Polymermatrix der Mikropartikel und eine praktisch vollständige Umhüllung des eingesetzten Wirkstoffs sowie eine gute Verteilung im Volumen der Mikropartikel erzielt werden kann, wenn man bei der Herstellung wenigstens eine wasserunlösliche und oberflächenaktive Substanz aus der Gruppe der Lecithine und Phospholipide verwendet und in die Polymertrix einarbeitet. Die ausgewählten oberflächenaktiven Substanzen schützen die Wirkstoffe ferner vor Aktivitätsverlusten bei der Herstellung und Lagerung, und verhindern eine Adsorption an der Polymermatrix der Mikropartikel während der Herstellung und während des gesamten Zeiraumes der Wirkstoffabgabe bei der Anwendung. Die Mikropartikel zeichnen sich auch durch eine praktisch vollständige Wirkstoffabgabe über einen längeren Zeitraum von zum Beispiel wenigstens drei Wochen aus, ohne dass eine vollständige Unterbrechung der Wirkstoffabgabe nach Beginn der Abgabe in das umgebende biologische Medium beobachtet wird. Das Abgabeprofil ist für die Anwendung besonders günstig und kann so gesteuert werden, dass nach der Verabreichung eine hohe und dann langsam abfallende Menge des Wirkstoffs im Blutserum während etwa einem Tag, oder eine im wesentlichen konstante Menge des Wirkstoffs im Blutserum über einen Zeitraum von mehreren Tagen

erzielt werden kann. Das Abgabeprofil zeichnet sich dadurch aus, dass in einer Anfangsphase von etwa 2 bis 5 Tagen konstant etwa 10 bis 60% des Wirkstoffs und dann konstant der Rest des Wirkstoffs über einen längeren Zeitraum von bis etwa 20 Tagen in einem Phosphatpuffer aufgenommen wird.

Ein erster Gegenstand der Erfindung sind Mikropartikel aus einer Matrix mit

- a) wenigstens einem hydrophoben, biologisch abbaubaren Polymer, und
- b) gegebenenfalls in Mischung mit wenigstens einem wasserlöslichen Polymer, und
- c) wenigstens einem in der Matrix verteilten pharmazeutischen Wirkstoffs, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie
- d) zusätzlich wenigstens eine in der Matrix verteilte, wasserunlösliche und oberflächenaktive Substanz aus der Gruppe der Lecithine und Phospholipide enthalten.

Die Mikropartikel können eine unregelmässige und bevorzugt im wesentlichen sphärische Form aufweisen. Der Teilchendurchmesser der einzelnen Mikropartikel kann zum Beispiel 0,1 bis 200, bevorzugt 1 bis 100 und besonders bevorzugt 1 bis 50  $\mu\text{m}$  betragen. Bevorzugt sind Mikropartikel, die einen mittleren Teilchendurchmesser im Bereich von 5 bis 80  $\mu\text{m}$  und bevorzugt 30 bis 70  $\mu\text{m}$  aufweisen. Die Partikelgrösse kann zum Beispiel durch eine Einstellung von Verfahrensparametern und die Auswahl von Lösungsmitteln, Polymeren und das Molekulargewicht der verwendeten Polymere gesteuert werden.

Bei den Mikropartikeln kann es sich je nach Herstellverfahren und Zusammensetzung um kompakte und im wesentlichen porenfreie oder um poröse Teilchen mit kompakter oder poröser Oberfläche handeln.

Unter biologisch abbaubaren Polymeren werden im Rahmen der Erfindung zum Beispiel solche Polymere verstanden, die in einem physiologischen Medium abgebaut werden. Im wesentlichen eignen sich hierfür hydrolytisch abbaubare Polymere.

Biologisch abbaubare Polymere sind bekannt und teilweise kommerziell erhältlich. Es kann sich zum Beispiel um Homo- oder Copolyester von Dicarbonsäuren, Alkylendiolen, Polyalkylenglykolen und/oder aliphatischen Hydroxycarbonsäuren; um Homo- oder Copolyamide von Dicarbonsäuren, Alkylendiaminen, und/oder aliphatischen Aminocarbonsäuren;

entsprechende Polyester-Polyamid-Copolymere, Polyanhydride, Polyorthoester, Polyphosphazene und Polycarbonate. Geeignete Dicarbonsäuren sind zum Beispiel Terephthalsäure und besonders gesättigte aliphatische der Formel  $\text{HOOC}-(\text{C}_n\text{H}_{2n})-\text{COOH}$ , worin  $n$  für 0 oder eine Zahl von 1 bis 6 steht (Oxal-, Malon-, Bernstein- oder Adipinsäure). Alkylendiole können zum Beispiel  $\text{HO}-(\text{C}_x\text{H}_{2x})-\text{OH}$  entsprechen, worin  $x$  eine Zahl von 1 bis 6 bedeutet (Ethan-, Propan-, Butan-, Pentan oder Hexandiol). Die Hydroxycarbonsäuren können der Formel  $\text{HO}-(\text{C}_x\text{H}_{2x})-\text{COOH}$  entsprechen, worin  $x$  für eine Zahl von 1 bis 6 steht (Hydroxyessigsäure, Hydroxypropionsäure, Hydroxybutansäure, Hydroxypentansäure, Hydroxyhexansäure). Die Aminocarbonsäuren können der Formel  $\text{H}_2\text{N}-(\text{C}_x\text{H}_{2x})-\text{COOH}$  entsprechen, worin  $x$  für eine Zahl von 1 bis 6 steht (Aminoessigsäure, Aminopropionsäure, Aminobutansäure, Aminopentansäure, Aminohexansäure). Bei den Polyalkylenglykolen kann es sich zum Beispiel um Oligomere von Ethylenglykol oder Propylenglykol mit etwa 2 bis 100, bevorzugt 2 bis 50 Monomereinheiten handeln. Polycarbonate können wiederkehrende Strukturelemente der Formel  $-\text{CO}-(\text{C}_x\text{H}_{2x})-\text{O}-$  enthalten, worin  $x$  für eine Zahl von 1 bis 6 steht. Das Molekulargewicht der Polymeren kann zum Beispiel 500 bis 1000000, bevorzugt 1000 bis 500000, und besonders bevorzugt 2002 bis 100000 Dalton betragen.

Die biologisch abbaubaren Polymere können linear, verzweigt und gegebenenfalls vernetzt sein. Erfindungsgemäss können auch Sternpolymere eingesetzt werden, bei denen an die funktionellen Gruppen (zum Beispiel Hydroxyl-, Amino- und/oder Carboxylgruppen) eines Kernmonomeren wie zum Beispiel Sacchariden Polymerketten gebunden sind. Solche Polymere sind bekannt und teilweise käuflich.

Bevorzugte biologisch abbaubare Polymere sind ausgewählt aus der Gruppe der Polycarbonate, und besonders der Polyester und Polyamide von aliphatischen Hydroxycarbonsäuren beziehungsweise Aminocarbonsäuren. Besonders bevorzugt sind Homo- und Copolykondensate von  $\alpha$ -Hydroxycarbonsäuren, zum Beispiel Glykolsäure und Milchsäure. Das Verhältnis von Monomeren in Copolykondensaten kann zum Beispiel von 10:1 bis 1 zu 10 und bevorzugt 1:4 bis 4:1 betragen. Besonders bevorzugte Polykondensate sind Poly-L- oder Poly-D,L-Milchsäure. Bevorzugte Copolykondensate sind Poly-D,L-Lactid/Glykolide mit einem Monomerenverhältnis von etwa 1:1 und einem Molekulargewicht von 5000 bis 100000 Dalton. Es können auch Mischungen von biologisch abbaubaren Polymeren

eingesetzt werden. Die biologisch abbaubaren Polymeren sind in Wasser im wesentlichen unlöslich.

Wasserlösliche Polymere sind ebenfalls bekannt und kommerziell erhältlich. Es kann sich zum Beispiel um Homo- oder Copolyoxaalkylenoxide von bevorzugt Ethylen- und/oder Propylenglykol, Polyacrylamide und hydroxyalkylierte Polyacrylamide, Polymaleinsäure und deren Teilester oder -amide, Polyacrylsäure und deren Teilester oder -amide, Polyvinylalkohol und dessen Teilester oder -ether, Polyvinylimidazol, Polyvinylpyrrolidon, und natürliche Polymere wie zum Beispiel Stärke oder Chitosan. Bevorzugt ist Polyvinylpyrrolidon. Die wasserlöslichen Polymere können Molekulargewichte von 1000 bis 500000, bevorzugt 1000 bis 100000, und besonders bevorzugt 1000 bis 20000 Dalton aufweisen. Es können auch Mischungen von wasserlöslichen Polymeren eingesetzt werden. Die wasserlöslichen Polymere sollen auch in organischen Lösungsmitteln löslich sein.

Die Menge an biologisch abbaubaren Polymeren kann zum Beispiel 99 bis 1 Gew.-%, bevorzugt 90 bis 50 Gew.-%, und die Menge an wasserlöslichen Polymeren kann 1 bis 99 Gew.-% und bevorzugt 10 bis 50 Gew.-% betragen, bezogen auf die Zusammensetzung der Polymeren.

Die Matrix der Mikropartikel enthält wenigstens eine wasserunlösliche und oberflächenaktive Substanz aus der Gruppe der Lecithine und Phospholipide, mit deren Zugabe einerseits erreicht wird, dass die Wirksubstanz bei der Herstellung vollständig in den Mikropartikeln eingebettet ist und so die sonst auftretende anfänglich hohe Wirkstoffabgabe unterdrückt, und andererseits eine verzögerte Wirkstoffabgabe erzielt wird. Lecithin und Phospholipide sind bekannt und kommerziell erhältlich. Diese Substanzen können aus Naturprodukten wie Eiern oder Soja gewonnen werden. Bei den Lecithinen kann es sich um natürliche, teilhydrierte und hydrierte Lecithine oder um Sphingolipide handeln. Natürliche Lecithine sind Gemische verschiedener Phospholipide. Beispiele für Phospholipide sind Phosphatidylcholin, Phosphatidylethanolamin, Lysophosphatidylcholin, Phosphatidylglycerin, Phosphatidsäure und Phosphatidylserin sowie ihre teilhydrierten oder vollständig hydrierten Derivate handeln. Beispiele für Phospholipide mit definierten Fettsäuren sind 1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phosphocholin, 1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholin, 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin, 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phosphocholin, 1-Palmitoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phosphocholin, 1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-

3-phospho-rac-glycerin, 1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phospho-rac-glycerin und 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phospho-rac-glycerin. Bevorzugt werden Lecithin und Phosphatidylcholin verwendet.

Die Menge an Lecithinen und/oder Phospholipiden kann 0,01 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 0,1 bis 70 Gew.-%, und bevorzugt 0,1 bis 5 Gew.-% betragen, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung der Mikropartikel. Die Lecithine und Phospholipide sind im wesentlichen gleichmässig über das Volumen der Mikropartikel verteilt. Sofern die Lecithine beziehungsweise Phospholipide im Lösungsmittel der Polymerlösung nur teilweise löslich oder unlöslich sind, kann auch die Bildung einer Dispersion dieser Substanzen in der Polymerlösung zur Erzielung der erfindungsgemässen Effekte genügen.

Als pharmazeutische Wirkstoffe kommen im allgemeinen solche in Frage, die unter den Herstellungsbedingungen stabil sind. Bevorzugt sind wasserlösliche Wirkstoffe. Erfindungsgemäss bevorzugt sind Peptide, Polypeptide und Proteine, besonders solche, die auf Grund ihrer oberflächenaktiven Eigenschaften an der Oberfläche von Mikropartikeln haften und zur Bildung von Agglomeraten führen. Weiter Beispiele sind Kohlenhydrate, Oligonukleotide, RNA und DNA. Einige Beispiele für Peptide, Polypeptide und Proteine sind Antikörper, Wachstumshormone, Insulin, Interferone, Erythropoietin, Calcitonin, Heparin, Somatostatine, Zellen stimulierende Faktoren und Parathyroidhormone. Die wässrigen Lösungen können Puffer und Elektrolyte wie zum Beispiel NaCl enthalten.

Die Menge des Wirkstoffs in den Mikropartikeln kann 0,1 bis 90 Gew.-%, bevorzugt 1 bis 70 Gew.-%, und besonders bevorzugt 1 bis 20 Gew.-% betragen, bezogen auf das Gewicht der Mikropartikel.

Herstellverfahren für Mikropartikel sind an sich bekannt und in der einschlägigen Fachliteratur beschrieben. Erfindungsgemäss werden die wasserunlöslichen und oberflächenaktiven Substanzen hierbei der Polymerlösung zugesetzt, wodurch bei der Einkapsulierung ein optimaler Schutz für die Wirkstoffe erzielt und die Substanz gut in der Polymermatrix der Mikropartikel verteilt werden kann.

Die Partikel können zum Beispiel mittels Dispersion von festen Wirkstoffen oder Emulsion von flüssigen Wirkstoffen oder Wirkstofflösungen in physiologisch verträglichen

Lösungsmitteln in einer wenigstens eine oberflächenaktive Substanz enthaltende Polymerlösung und anschliessendem Entfernen des Lösungsmittels hergestellt werden. Das Verdampfen kann bei hohen Rührgeschwindigkeiten zur Bildung der Partikel vorgenommen werden. Zweckmässiger ist eine Sprühtrocknung.

Mikropartikel können auch durch Fällung des Polymers mittels Zugabe eines Lösungsmittels bei hohen Rührgeschwindigkeiten vorgenommen werden, in dem ein Polymer unlöslich ist, wobei die Wirksubstanz beziehungsweise die Lösung einer Wirksubstanz in der Polymermatrix der gebildeten Mikropartikel eingebettet wird.

Eine andere Methode zur Herstellung von Mikropartikeln besteht in der Bildung von Polymeren aus Polymervorläufern (zum Beispiel Monomere oder/oder Präpolymere) in einer Dispersion oder Emulsion eines Wirkstoffs oder einer Wirkstofflösung mit den Polymervorläufern bei hohen Rührgeschwindigkeiten. Hierbei wird dispergierter oder emulgierter Wirkstoff durch Polymerabscheidung umhüllt und ausgefällt.

Es ist auch möglich, für die Bildung von Mikropartikeln Einkapsulierungen mittels Polymerabscheidung in Mehrphasensystemen wässriger und organischer Medien anzuwenden, die ebenfalls bekannt sind. So ist es zum Beispiel möglich, wässrige Wirkstofflösungen, -dispersionen oder -emulsionen in einer organischen Polymerlösung zu emulgieren und dann diese Emulsion ihrerseits in Wasser zu emulgieren, um danach mittels Entfernung des Lösungsmittels die Mikropartikel zu bilden. Ferner können auch Wirkstofflösungen, -dispersionen oder -emulsionen in einem organischen Lösungsmittel in Wasser emulgiert werden, diese Emulsion dann in einer organischen Polymerlösung emulgiert und danach das Polymer durch Zugabe eines mit der Polymerlösung nicht mischbaren Lösungsmittels gefällt werden.

Die wasserunlöslichen und oberflächenaktiven Substanzen werden hierbei der Polymerlösung zugesetzt, wodurch bei der Einkapsulierung ein optimaler Schutz für die Wirkstoffe erzielt und die Substanz gut in der Polymermatrix der Mikropartikel verteilt werden kann.

Wasserlösliche Wirkstoffe und insbesondere wasserlösliche und gegebenenfalls oberflächenaktive Peptide, Polypeptide und Proteine werden bevorzugt als wässrige Formulierung



zur Einkapsulierung eingesetzt, wobei die Bildung der Mikropartikel in einem Dreiphasensystem besonders vorteilhaft ist.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Mikropartikeln, umfassend die Schritte

- a) Herstellung einer wässrigen Lösung wenigstens eines pharmazeutischen Wirkstoffs,
- b) Herstellung einer Lösung eines biologisch abbaubaren Polymers und gegebenenfalls eines wasserlöslichen Polymers sowie einer wasserunlöslichen, oberflächenaktiven Substanz in einem organischen, in Wasser unlöslichen Lösungsmittel,
- c) Bildung einer Emulsion aus den Lösungen a) und b),
- d) Vermischen der bei Stufe c) erhaltenen Emulsion mit Wasser,
- e) Entfernen des organischen Lösungsmittels, und
- f) Isolierung der gebildeten Mikropartikel.

Die wässrige Lösung der Verfahrensstufe a) kann je nach Löslichkeit des Wirkstoffs und dessen gewünschter Dosierung 0,01 bis 80, bevorzugt 0,1 bis 60 und insbesondere bevorzugt 0,1 bis 30 Gew.-% Wirkstoff enthalten, bezogen auf die wässrige Lösung. Die Lösung kann Stabilisierungsmittel und/oder wasserlösliche Verdickungsmittel enthalten. Wenn Peptide, Polypeptide oder Proteine eingesetzt werden, ist die Zugabe von pH-Puffern zweckmässig, zum Beispiel Phosphatpuffer. Ferner ist bei Peptiden, Polypeptiden oder Proteinen die Zugabe von Schutzmitteln vorteilhaft, wie zum Beispiel Glycin oder Zucker. Die Vermischung und das Lösen der Komponenten kann durch Rühren gegebenenfalls unter Erwärmen erfolgen. Eventuell unlösliche Bestandteile können vor der Weiterverwendung abfiltriert werden.

Die Lösung der Polymeren und der oberflächenaktiven Substanz wird zweckmässig unter Rühren gegebenenfalls unter Erwärmen vorgenommen. Eventuell unlösliche Bestandteile können vor der Weiterverwendung abfiltriert werden. Die Menge an biologisch abbaubaren Polymer in der Lösung kann zum Beispiel 1 bis 60 und bevorzugt 0 bis 50 Gew.-%, die Menge an wasserlöslichem Polymer 0 bis 50 Gew.-%, und die Menge an oberflächenaktiver Substanz 1 bis 80 und bevorzugt 2 bis 40 Gew.-% betragen, wobei sich die Gewichtsprozentage zu 100% addieren. Geeignete Lösungsmittel, die sich nicht mit Wasser mischen, sind zum Beispiel Kohlenwasserstoffe, Halogenkohlenwasserstoffe, und Ketone. Bevorzugte Lö-

sungsmittel sind Halogenkohlenwasserstoffe wie zum Beispiel Chloroform, Tri- oder Tetrachlorethan, und insbesondere Dichlormethan.

Zur Bildung einer Emulsion der Wirkstofflösung in der Lösung der Polymeren und oberflächenaktiven Substanzen vermischt man die Lösungen unter Rühren mit Hochgeschwindigkeitsrühren. Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, das Vermischen mittels Zahnradpumpen vorzunehmen. Das Volumenverhältnis von Lösung a) zu Lösung b) kann zum Beispiel von 1:1 bis 1:20, bevorzugt 1:2 bis 10 betragen.

Die Emulsion wird anschliessend unter Rühren mit Hochgeschwindigkeitsrühren und vorteilhaft mittels statischen Mischern (Zahnradpumpen) mit Wasser vermischt. Das Wasser kann Stabilisatoren wie zum Beispiel Polyvinylalkohol oder Gelatine und Puffer enthalten. Die Menge an Stabilisatoren kann 0,01 bis 20 und bevorzugt 0,01 bis 10 Gew.-% betragen, bezogen auf die wässrige Lösung des Stabilisators.

Die Verfahrensschritte b) bis e) werden vorzugsweise bei Raumtemperatur durchgeführt.

Die Entfernung des organischen Lösungsmittels wird vorteilhaft unter weiterem Rühren durch Anlegen eines Vakuums vorgenommen. Erwärmen kann eine Temperatur von bis zu etwa 50 °C bedeuten.

Die Isolierung der Mikropartikel kann in einfacher Weise durch Filtration oder Abfüllen der gewaschenen Suspension in geeignete Gefässe erfolgen. Die isolierten Mikropartikel werden gegebenenfalls zur Reinigung (Entfernen organischer Lösungsmittel und Tenside wie Polyvinylalkohol oder Gelatine) gewaschen und dann zur Entfernung von Wasser und noch vorhandenen Lösungsmittelresten getrocknet. Die bekannte Gefriertrocknung ist ein hierfür besonders geeignetes Verfahren.

Nach der Trocknung werden Mikropartikel in Form von frei fliessenden Pulvern erhalten, die einfach gehandhabt und weiter verarbeitet werden können. Die Mikropartikel sind im wesentlichen frei von Agglomeraten.

Der Aufbau der Mikropartikel richtet sich hauptsächlich nach dem Herstellverfahren, der Konsistenz der Wirkstoffe beziehungsweise deren Lösungen, und der Wahl der Polymere oder Polymermischungen.

Die Einkapsulierung von festen und in Polymerlösungen dispergierten Wirkstoffen führt zu im wesentlichen kompakten Teilchen mit einer geringen bis keinen Porosität. Die Wirkstofffreisetzung im Kontakt mit einem physiologischen Medium wird bei solchen Teilchen im wesentlichen durch den Abbau des Polymers bestimmt. Die Freisetzung kann durch Zugabe wasserlöslicher Polymerer beschleunigt werden, da durch das Lösen wasserlöslicher Polymerer poröse Strukturen gebildet werden können. Die oberflächenaktive Substanz schützt dann den Wirkstoff, so dass eine verzögerte Wirkstoffabgabe gewährleistet bleibt.

Die Einkapsulierung von Wirkstofflösungen, -emulsionen und -dispersionen führt zu Teilchen, die Hohlräume aufweisen, in denen sich die Wirkstofflösung, -emulsion oder -dispersion befindet. Die Hohlräume sind statistisch über das Volumen verteilt. Die Grösse der über das Volumen verteilten Hohlräume hängt von der Partikelgrösse, den Verfahrensparametern, den ausgewählten Polymeren, deren mengenmässige Zusammensetzung und der Art und Menge der oberflächenaktiven Substanz ab. Der Durchmesser der Hohlräume kann je nach Grösse der Mikropartikel zum Beispiel von 0,01 bis 100  $\mu\text{m}$  betragen. Die Hohlräume sind teilweise oder vollständig mit einer wässrigen, organischen oder wässrig-organischen Lösung wenigstens eines pharmazeutischen Wirkstoffs gefüllt. Die Mikropartikel können im Bereich der Oberfläche Poren aufweisen, besonders wenn bei der Herstellung wasserlösliche Polymere mitverwendet oder wenn Wirkstofflösungen, -emulsionen und -dispersionen im Bereich der Oberfläche nicht vollständig enkapsuliert werden.

Die erfindungsgemässen Mikropartikel zeichnen sich durch ein verzögertes Abgabeverhalten des pharmazeutischen Wirkstoffs in ein physiologisches Medium aus. Eine anfänglich überhöhte Abgabe (auch als initial burst bezeichnet) und ein anschliessendes vollständiges Abbrechen der Wirkstoffabgabe wird nicht beobachtet, selbst wenn oberflächenaktive Peptide, Polypeptide oder Proteine eingesetzt werden. Die verzögerte Wirkstoffabgabe in zum Beispiel Blutplasma kann so lange anhalten, bis der Wirkstoff in den Partikeln verbraucht ist, was je nach eingesetzter Menge mehrere Tage bis über 12 Wochen dauern kann. Die Wirkstoffabgabe kann in einer ersten und zweiten Stufe im

wesentlichen konstant verlaufen, wobei in der ersten Stufe eine höhere Menge, zum Beispiel 10 bis 70% der Gesamtmenge an Wirkstoff, in einem kürzeren Zeitraum abgegeben wird. Mit der Art der Zusammensetzung und der Wirkstoffmenge in den Partikeln kann eine optimale Dosierung eingestellt werden, die für Langzeitwirkungen bei einer einmaligen oder mehrfachen Verabreichung reichen kann.

Wenn die Mikropartikel kein Lecithin oder Phospholipid in der Polymermatrix aus einem biologisch abbaubaren Polymer enthalten, wird im Gegensatz zu den erfindungsgemässen Partikeln kein Wirkstoff abgegeben. Wird zusätzlich ein wasserlösliches Polymer in die Polymermatrix aus biologisch abbaubarem Polymer und Lecithin oder Phospholipid eingearbeitet, wird deutlich weniger als 40% des Wirkstoffs innerhalb eines kurzen Zeitraums abgegeben und die Wirkstoffabgabe kommt dann zum Stillstand.

Die erfindungsgemässen Mikropartikel eignen sich zur Formulierung in festen, pastenförmigen und flüssigen Formulierungen für orale Applikation (Tablette, Dragee, Kapsel, Trinklösung beziehungsweise Suspension), für die parenterale Applikation (Spritzen für eine intravenöse oder intramuskuläre Verabreichung, Infusion mit Suspensionen), Suppositorien für die rektale oder vaginale Applikation, Aerosole für die inhalative Applikation, Puder, Cremes, Gele und transdermale Systeme für eine subkutane Applikation, und Tropfen für die nasale oder ophthalmische Applikation.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher.

#### A) Herstellungsbeispiele

##### Beispiel A1: Herstellung von Mikropartikeln

###### a) Herstellung der Wirkstofflösung

216,36 mg rekombinates humanes Interferon alpha-2b und 43,27 mg Glycin werden in 3 ml eines Phosphatpuffer (pH 7,5, 25 mM Kalium- und Natriumhydrogenphosphat), 130 mM NaCl, 0,3 mM Ethylendiamintetraessigsäure) gelöst.

###### b) Herstellung der Polymerlösung

2561,5 mg Copolykondensat aus D,L-Milchsäure und Glykolsäure (50:50), 640,4 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP K12;) und 865,4 mg Lecithin (Epikuron® 200) werden in 20 ml Methylenchlorid gelöst.

c) Herstellung der wässrigen Phase

40 g Polyvinylalkohol (PVA Mowiol® 18-88,) in Phosphatpuffer (1/15 M, pH 7.4, 7,24 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  und 30,28 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) werden bei 20 °C in 4 Liter Wasser gelöst.

d) Herstellung der Primäremulsion

Die Lösungen a) und b) werden während 10 Minuten mit einer Zahnradpumpe (Ismatec® MCP-Z, Pumpkopf P1830) bei 200 Umdrehungen pro Minute und einer Pumpleistung von 270 ml pro Minute emulgiert.

e) Herstellung von Mikropartikeln

Die Primäremulsion wird mit einer Zahnradpumpe (Ismatec® MCP-Z, Pumpkopf P1830) bei 200 Umdrehungen pro Minute und einer Pumpleistung von 20 ml pro Minute und die wässrige Phase mit einer Zahnradpumpe (Ismatec® MCP-Z, Pumpkopf P130) bei 575 Umdrehungen pro Minute und einer Pumpleistung von 400 ml pro Minute in ein Mischgefäß (Statischemischer® SMXS DN6,) gepumpt und unter Rühren das Methylenchlorid verdampft. Danach filtriert man die Mikropartikel ab, trocknet im Vakuum und unterwirft die vorgetrockneten Mikropartikel einer Gefriertrocknung. Man erhält ein rieselfähiges Pulver aus Mikropartikeln mit einem mittleren Durchmesser von 60-70 µm.

Beispiel A2: Herstellung von Mikropartikeln

Es wird wie in Beispiel A1 verfahren mit folgenden Lösungen:

a) Herstellung der Wirkstofflösung

216,36 mg rekombinates humanes Interferon alpha-2b und 43,27 mg Glycin werden in 2 ml eines Phosphatpuffer (pH 7,5, 25 mM Kalium- und Natriumhydrogenphosphate), 130 mM NaCl, 0,3 mM Ethylendiamintetraessigsäure) gelöst.

b) Herstellung der Polymerlösung

2134,6 mg Copolykondensat aus D,L-Milchsäure und Glykolsäure (50:50), 1067,3 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP K12;) und 865,4 mg Lecithin (Epikuron® 200,) werden in 20 ml Methylenchlorid gelöst.

c) Herstellung der wässrigen Phase

40 g Polyvinylalkohol (PVA Mowiol® 18-88) in Phosphatpuffer (1/15 M, pH 7.4, 7,24 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  und 30,28 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) werden bei 20 °C in 4 Liter Wasser gelöst.

Man erhält ein rieselfähiges Pulver aus Mikropartikeln mit einem mittleren Durchmesser von 60-70 µm.

#### Beispiel A3: Herstellung von Mikropartikeln

Es wird wie in Beispiel A1 verfahren mit folgenden Lösungen:

##### a) Herstellung der Wirkstofflösung

50,6 mg rekombinates humanes Interferon alpha-2b und 10,12 mg Glycin werden in 3 ml eines Phosphatpuffer (pH 7,5, 25 mM Kalium- und Natriumhydrogenphosphate), 130 mM NaCl, 0,3 mM Ethylendiamintetraessigsäure) gelöst.

##### b) Herstellung der Polymerlösung

2000 mg Copolykondensat aus D,L-Milchsäure und Glykolsäure (50:50), 2000 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP K12) und 1000 mg Lecithin (Epikuron® 200) werden in 20 ml Methylenchlorid gelöst.

##### c) Herstellung der wässrigen Phase

40 g Polyvinylalkohol (PVA Mowiol® 18-88,) in Phosphatpuffer (1/15 M, pH 7.4, 7,24 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  und 30,28 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) werden bei 20 °C in 4 Liter Wasser gelöst.

Man erhält ein rieselfähiges Pulver aus Mikropartikeln mit einem mittleren Durchmesser von 60-70 µm.

#### B) Anwendungsbeispiele

##### Beispiel B1: In vitro Wirkstoffabgabe

50 mg der Mikropartikel gemäss Beispiel A1 werden in einen Phosphatpuffer (pH 7.4, 1/15 M, pH 7.4, 7,24 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  und 30,28 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) gegeben und die Mischung bei 37 °C gehalten. Dann wird in bestimmten Zeitabständen der Gehalt an Interferon alpha-2b im Phosphatpuffer bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1:

Zeit (Tage)	Gehalt im Puffer (mg)	Kumulierter Gehalt im Puffer (mg)
1	0,75995	0,75995
2	0,43124	1,19119
3	0,28770	1,47889
6	0,34728	1,82617
8	0,19125	2,01742
10	0,13053	2,14795
14	0,11585	2,26380
17	0,07464	2,33844
21	0,06015	2,39859

Beispiel B2:

Es wird mit den Mikropartikel gemäss Beispiel A2 gemäss Beispiel B1 verfahren. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2:

Zeit (Tage)	Gehalt im Puffer (mg)	Kumulierter Gehalt im Puffer (mg)
1	1,03206	1,03206
2	0,45725	1,48931
3	0,19730	1,68661
6	0,17711	1,86372
8	0,13755	2,00147
10	0,11351	2,11498
14	0,15434	2,26932
17	0,09404	2,36336
21	0,06710	2,430046

Patentansprüche:

1. Mikropartikel aus einer Matrix mit

- a) wenigstens einem hydrophoben, biologisch abbaubaren Polymer, und
- b) gegebenenfalls in Mischung mit wenigstens einem wasserlöslichen Polymer, und
- c) wenigstens einem in der Matrix verteilten pharmazeutischen Wirkstoffs, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie
- d) zusätzlich wenigstens eine in der Matrix verteilte, wasserunlösliche und oberflächenaktive Substanz aus der Gruppe der Lecithine und Phospholipide enthalten.

2. Mikropartikel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie einen Durchmesser von 0,1 bis 200 µm aufweisen.

3. Mikropartikel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das biologisch abbaubare Polymer ausgewählt ist aus der Gruppe Homo- oder Copolyester von Dicarbonsäuren, Alkylendiolen, Polyalkylenglykolen und/oder aliphatischen Hydroxycarbonsäuren; Homo- oder Copolyamide von Dicarbonsäuren, Alkylendiaminen und/oder aliphatischen Aminocarbonsäuren; entsprechende Polyester-Polyamid-Copolymere; Polyanhydride; Polyorthoester; Polycarbonat; Polycarbonate und Mischungen dieser Polymeren.

4. Mikropartikel gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem Polymer um Poly-L- oder Poly-D,L-Milchsäure oder um Poly-D,L-Lactid/Glykolide mit einem Monomerenverhältnis von etwa 1:1 und einem Molekulargewicht von 5000 bis 100000 Dalton handelt.

5. Mikropartikel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei dem wasserlöslichen Polymer um Polyvinylpyrrolidon handelt.

6. Mikropartikel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge an biologisch abbaubaren Polymeren 99 bis 1 Gew.-%, und die Menge an wasserlöslichen Polymeren 1 bis 99 Gew.-% beträgt, bezogen auf die Zusammensetzung der Polymeren.

7. Mikropartikel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei der Komponente d) um Lecithin oder Phosphatidylcholin handelt.



8. Mikropartikel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Menge der Komponente d) 0,01 bis 90 Gew.-% beträgt, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung.

9. Mikropartikel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den Wirkstoffen um Peptide, Polypeptide und Proteine handelt.

10. Mikropartikel gemäss Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass es sich um Antikörper, Wachstumshormone, Insulin, Interferone, Erythropoietin, Calcitonin, Heparin, Somatostatine, Zellen stimulierende Faktoren und Parathyroidhormone handelt.

11. Mikropartikel gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie 1 bis 20 Gew.-% Wirkstoff enthalten, bezogen auf das Gewicht der Mikropartikel.

12. Verfahren zur Herstellung von Mikropartikeln, umfassend die Schritte

- a) Herstellung einer wässrigen Lösung wenigstens eines pharmazeutischen Wirkstoffs,
- b) Herstellung einer Lösung eines biologisch abbaubaren Polymers und gegebenenfalls eines wasserlöslichen Polymers sowie einer wasserunlöslichen, oberflächenaktiven Substanz in einem organischen, in Wasser unlöslichen Lösungsmittel,
- c) Bildung einer Emulsion aus den Lösungen a) und b),
- d) Vermischen der bei Stufe c) erhaltenen Emulsion mit Wasser,
- e) Entfernen des organischen Lösungsmittels, und
- f) Isolierung der gebildeten Mikropartikel.

Zusammenfassung

Mikropartikel aus (a) einer Matrix mit einer Mischung aus (a1) wenigstens einem hydrophoben, biologisch abbaubaren Polymer und (a2) gegebenenfalls wenigstens einem wasserlöslichen Polymer, (b) einem in der Matrix verteilten pharmazeutischen Wirkstoffs, und (c) zusätzlich wenigstens einer in der Matrix verteilten, wasserunlöslichen und oberflächenaktiven Substanz aus der Gruppe der Lecithine und Phospholipide; und ein dreiphasiges Emulsionsverfahren zu deren Herstellung.